LABORATOIRES ARDEVAL

ETUDE DE L'ASSOCIATION DE S.I.P.F. DE MELILOT - MARRON D'INDE - CASSIS CONTRE UNE FRACTION FLAVONOIQUE MICRONISEE (DAFLON® 500) DANS LE TRAITEMENT DES TROUBLES DE L'INSUFFISANCE VEINEUSE FONCTIONNELLE ET ORGANIQUE DES MEMBRES INFERIEURS

- RAPPORT ARD 89 FR 400 -

Professeur P. AGACHE

26 mars 91

Direction générale et commerciale : tél. 46 58 48 07
, rue M. Cachin 94204 IVRY-sur-SEINE Cedex.
Service Clients : tél 46 70 73 64 - télex 263890 F - téléfax 46 58 77 82

Production : Usine de Palluat - 07110 LARGENTIERE
Tél. 75 39 17 27 - télex 346 494 F - téléfax 75 39 22 69

ge social : 29, rue M. Cachin 94204 IVRY-sur-SEINE Cedex S.A. à Directoire et Conseil de Surveillance au Capital de 6 000 000 F RCS CRETEIL B 332 678 069 code APE 1901

ETUDE MELILOT/MARRON D'INDE/CASSIS VERSUS DAFLON

Liste des centres

n° 1	Dr SCHEFFMANN, Nancy
n° 2	Dr R. DAHAN, Toulouse
n° 3	Dr G. SAGARDOY, Bordeaux
n° 4	Dr F. VELLY-MORES, Lille
n° 5	Dr B. BADIMA, Erstein
n° 6	Dr HERBEC, Rennes
n° 7	Dr M. DUMORA, Montpellier
n° 8	Dr R. RIOU, Lyon
n° 9	Dr J.M. COGET, Lille
n° 10	Dr M. GOYETTE, Lorient
n° 11	Prof. AGACHE, Besançon (Centre coordinateur)

=====ooooo=====

1. INTRODUCTION

1.1. La Maladie :

On distingue classiquement l'insuffisance veineuse organique et l'insuffisance veineuse fonctionnelle : la forme organique est le plus souvent liée à une maladie variqueuse ou à une atteinte post-phlébitique ; la forme fonctionnelle se caractérisant par l'absence d'anomalie décelable des troncs veineux.
Les signes fonctionnels et physiques évocateurs de la maladie veineuse sont décrits dans le chapitre 6.2. Dans la plupart des cas leur présence suffit à établir un diagnostic. La pléthysmographie est envisagée dans cette étude comme une aide au diagnostic et un repère objectif des troubles circulatoires dans la mesure où les investigateurs disposent des mêmes appareillages.
Quelque soit l'étiologie, il faut rappeler l'influence des facteurs climatiques et du mode de vie dans la genèse de cette affection.

1.2. Les Traitements :

1.2.1.
Le Daflon® 500 par ses propriétés pharmacologiques sur le tractus veineux et la microcirculation, corroborées par les résultats obtenus en clinique, peut être considéré comme la référence thérapeutique actuelle.

1.2.2.
Certaines plantes contenant des principes actifs similaires sont susceptibles de représenter une autre thérapeutique.

- Le Mélilot contient des flavonoïdes et de la coumarine.
- Le Marron d'Inde de l'aescine et des dérivés flavonoïques.
- Le Cassis des dérivés flavonoïques parmi lesquels la rutine.

Le procédé original de fabrication proposé par les laboratoires ARDEVAL, représente une Suspension Intégrale de Plantes Fraîches (S.I.P.F.) qui restitue ad integrum les différents composants des plantes.

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude vise à mettre en évidence l'activité comparée des 2 préparations dans le traitement de l'insuffisance veineuse fonctionnelle et également d'en apprécier la tolérance respective.

3. METHODOLOGIE

3.1.

Cette étude sera contrôlée, randomisée et comportera deux groupes parallèles de traitement.

3.2.

Le nombre total de patients prévus est de 100, répartis en 2 groupes égaux de 50 patients.

Cette étude a été réalisée dans 10 centres, devant recruter chacun 10 malades. Elle est coordonnée par le Prof. AGACHE, chef du service de Dermatologie - Hôpital St Jacques du C.H.U. de BESANCON.

4. SELECTION DES PATIENTS

4.1.

Ont été inclus des patients des 2 sexes d'âge supérieur à 18 ans, ayant donné leur consentement par écrit pour leur participation ; ils ont été traités en ambulatoire pendant 2 mois de façon continue.

Ils présentaient une insuffisance veineuse fonctionnelle ou organique des membres inférieurs, sans obstruction des troncs veineux profonds mais avec une symptomatologie fonctionnelle évocatrice.

4.2.

Ont été exclus les malades refusant de donner leur consentement par écrit ou pour lesquels on pourrait douter de l'observance.

4.3.
Une liste de tirage au sort des traitements a été fournie avec les médicaments pour chaque centre ; l'attribution des numéros de traitement s'est faite par ordre croissant et au fur et à mesure de l'inclusion des patients. Comme dans toute étude en simple aveugle, ce n'est qu'au moment de l'attribution du traitement que le médecin sait quelle thérapeutique est affectée à son malade, lui permettant ainsi d'expliquer au patient le mode d'utilisation du traitement attribué.

4.4. Sorties d'étude :

Seules ont été admises les interruptions de traitement pour inefficacité ou intolérance après le premier mois (J30). En aucun cas, le traitement correspondant n'a été attribué à un autre patient.

4.5. Considérations éthiques :

En respectant des règles de Bonnes Pratiques Cliniques et la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, cette étude n'a été commencée qu'après réception par écrit de l'avis favorable du comité d'Ethique dont relève le service de Dermatologie du Prof. AGACHE, Hôpital St Jacques - C.H.U. de BESANCON ; les malades ont été informés par les cliniciens du but et des modalités de l'étude et y ont donné leur consentement par écrit.

5. MODALITES THERAPEUTIQUES

5.1. Traitements à l'étude :

- La fraction flavonoïque micronisée (DAFLON® 500) se présente sous forme de comprimés enrobés ; la posologie est de 1 comprimé le midi et 1 le soir.

- Les S.I.P.F. se présentent sous forme de flacons, contenant une suspension de l'association, en parties égales, de Mélilot, de Marron d'Inde et de Cassis ; la posologie est de 2 cuillères à café de suspension matin et soir, à diluer dans un verre d'eau.

5.2.
Aucun traitement à visée phlébotonique n'a été permis en dehors des produits étudiés ; les thérapeutiques prises pour une autre cause que l'insuffisance veineuse sont notées sur le cahier d'observation et continuées pendant toute la durée de l'étude.

En cas de traitement en cours par un phlébotonique avant l'inclusion du patient dans l'étude, un sevrage de cette thérapeutique (au minimum 1 semaine) a été réalisé avant d'effectuer la première pléthysmographie (à JO).

6. CRITERES D'EVALUATION

6.1. Périodicité des contrôles :

3 contrôles sont prévus :
- à l'entrée dans l'étude (J0)
- au bout d'1 mois (J30)
- au bout de 2 mois (J60)

6.2. Efficacité clinique :

L'efficacité du traitement administré est jugée sur la modification au niveau des 2 jambes :

- des signes fonctionnels : sensation de gêne, pesanteur ou lourdeur, douleur spontanée, fatigabilité, crampes nocturnes, paresthésies, brûlure et prurit.

- des signes physiques : douleur provoquée, rougeur ou cyanose, chaleur locale, oedème, induration des téguments, diamètre des chevilles (2 cm au dessus de la malléole interne) et des mollets (12 cm sous la pointe de la rotule).

L'appréciation est cotée de 0 à 5, selon l'intensité des signes : absents, faibles, moyens, importants, sévères ou invalidants.

6.3. Pléthysmographie :

Dans la mesure où l'équipement de l'investigateur l'a permis, une pléthysmographie a été réalisée à JO et J60 ; il s'agit d'un examen fait par jauge de contrainte dans les conditions rigoureuses habituelles (en particulier pour ce qui concerne la température ambiante et l'heure similaire des 2 examens).

On a mesuré de chaque côté :

- la capacitance veineuse H max
- la distensibilité veineuse V max 60, 50 et 40
- le temps de vidange veineuse T_T - T_{50} - T_{2P}

En même temps ont été appréciés les paramètres de tension artérielle, fréquence cardiaque et respiratoire.

6.4.

La tolérance est évaluée d'après les déclarations spontanées des patients et la recherche par le médecin à chaque période, de signe d'intolérance. Tous ces éléments sont soigneusement notés sur le cahier d'observation avec la date de leur survenue (et non la date du contrôle), leur intensité et leur évolution ; une appréciation de l'imputabilité est donnée par le médecin.

6.5.

Une évaluation globale est notée à chaque période de traitement, appréciant :

- par le malade : l'efficacité et l'acceptabilité
- par le médecin : l'efficacité sur les signes fonctionnels et physiques et la tolérance globale du traitement

7. ANALYSE DE LA POPULATION

7.1. Caractères généraux

Cette étude comporte un nombre total de 108 patients inclus répartis comme suit :

53 patients dont 50 femmes et 3 hommes dans le groupe traité par les S.I.P.F. de Mélilot, de Marron d'Inde et de Cassis.

55 patients dans le groupe DAFLON dont 48 femmes et 7 hommes.

L'âge moyen dans le groupe des S.I.P.F. de Mélilot, de Marron d'Inde et de Cassis est de 40 ans avec comme limite inférieure 20 ans et limite supérieure 65 ans.

Dans le groupe traité par DAFLON, la moyenne d'âge est de 39 ans avec un minimum de 21 ans et un maximum 79 ans.

Sur ces deux critères il n'existe pas de différence significative entre les populations, comme il n'en existe pas pour les critères suivants : il s'agit des chiffres de la tension artérielle et des fréquences cardiaque et pulmonaire.

Seul le poids moyen des patients diffèrent significativement entre les deux groupes de traitement (la moyenne dans le groupe S.I.P.F. est de 62 kilogrammes et de 57 kilogrammes dans le groupe DAFLON, $p < 0,05$).

Caractères Généraux de la Population à J0

Caractère		S.I.P.F.		DAFLON
	N =		N =	
Sexe	53	50 femmes 3 hommes	55	48 femmes 7 hommes
Age	53	moyenne = 40 ans limite inf. = 20 ans limite sup. = 65 ans	55	moyenne = 39 ans limite inf. = 21 ans limite sup. = 79 ans
Poids	48	moyenne = 62 kg ± 1,6 *		moyenne = 57 kg ± 1,4 *
T.A.S.D.	53	moyenne = 12,5 ± 2		moyenne = 12,5 ± 2
T.A.S.C.	53	moyenne = 12,4 ± 2		moyenne = 12,4 ± 2
T.A.D.D.	53	moyenne = 7,6 ± 1,5		moyenne = 7,6 ± 1,4
T.A.D.C.	53	moyenne = 7,5 ± 1,3		moyenne = 7,4 ± 1,4
F.C.D.	45	moyenne = 70 ± 1,6		moyenne = 69 ± 1,5
F.C.C.	44	moyenne = 67 ± 1,4		moyenne = 67 ± 1,4
F.R.	33	moyenne = 16 ± 0,5		moyenne = 16 ± 0,5

* la différence du poids moyen entre les deux groupes de traitement est significative à J0 ($p<0,05$)

7.2. Diagnostic

Tous les malades inclus dans cette étude présentaient une symptomatologie évocatrice d'une insuffisance veineuse fonctionnelle ou organique des membres inférieurs mais sans obstruction des troncs veineux profonds.

7.3. Traitements antérieurs

Les traitements antérieurs à l'étude ont été continués dans la mesure où ils ne font pas l'objet d'un critère d'exclusion (comme les médicaments à visée phlébotonique). Les classes thérapeutiques auxquelles ils appartiennent sont les suivantes :

- contraceptifs (ADEPAL®, TRI-MINULET®, DIANE®, PHAEVA®)
- hormones de substitution (LEVOTHYROX®, SURGESTONE®, LUTENYL®)
- anti-inflammatoires (FELDENE®, CEBUTID®)
- antihypertenseurs (SECTRAL®, TRANDATE®, LOPRIL®, CYCLOTERIAM®, LASILIX®)
- antiarythmiques (ACYLAMIDE®, DETENSIEL®, CORDARONE®)
- anxiolytiques et antidépresseurs (ATHYMIL®, TEMESTA®, SERESTA®)
- pansement gastrique (SMECTA®)
- antidiabétique (DIAMICRON®)
- antihistaminique (LOMUDAL®)
- bronchodilatateur (VENTOLINE®)
- anorexigène (ISOMERIDE®)
- vitamines (MAGNE B6®)
- pour les troubles circulatoires (VASTAREL®).

7.4. Examen clinique à l'admission :

Au jour JO d'inclusion chaque patient a été examiné et le médecin traitant a apprécié au cours de cette consultation les signes fonctionnels et physiques de la maladie veineuse (cf chapitre 6 des critères d'évaluation).
La comparaison des deux groupes de patients n'a pas montré de différence significative en ce qui concerne tous les signes fonctionnels, que ceux soient la sensation de gêne, de pesanteur, de douleur spontanée, de fatigabilité, de crampes nocturnes ou de paresthésies, de prurit et de sensation de brûlure. Les deux groupes sont totalement comparables pour ces critères avant la première administration médicamenteuse. Il en est de même pour les signes physiques recherchés à J0 comme le montrent les résultats regroupés dans les tableaux des pages 10 et 11.

7.5. Pathologies associées

Les pathologies associées retrouvées lors de l'inclusion des patients à J0 sont les suivantes :
Dans le groupe S.I.P.F. on recense 20 cas de pathologies associées :

- 2 cas d'affections cardio-vasculaires (N°80 : bloc de branche gauche, N° 105 = hypertension artérielle)
- 1 cas de pathologie digestive : (N°11 : colite)
- 1 cas d'affection hépatique (N°11 : séquelle de cholécystectomie)
- 2 cas d'affections psychiatriques (N°11 : dépression, N°38 : psychose maniaco-dépressive)
- 3 atteintes endocriniennes (N°11 et 74 : hypothyroïdie, N°38 : mastose)
- 3 cas de pathologies métaboliques (N°11 : surcharge pondérale, N°15 : dyslipidémie, N°55 : diabète non insulino-dépendant)
- 3 cas d'affections respiratoires (N°38 : allergie, N°56 et 63 : asthme)
- 4 cas d'atteintes rhumatologiques (N°27 : arthrose, N°33 : prothèse de hanche, N°34 : sciatalgie, N°38 : problème de voûte plantaire)
- 1 cas présentant dans ses antécédents des crises de tétanie (N°67).

Signes physiques membre inférieur droit

Symptômes	Période	S. I. P. F. N =	S. I. P. F. moyenne des scores	D A F L O N N =	D A F L O N moyenne des scores	Différence entre les moyennes des groupes à une période donnée
Douleur provoquée	J0	53	1 ± 0,15	55	0,64 ± 0,11	N.S.
Rougeur ou cyanose	J0	53	0,42 ± 0,1	55	0,44 ± 0,1	N.S.
Chaleur locale	J0	53	0,43 ± 0,09	54	0,63 ± 0,11	N.S.
Oedème	J0	53	0,94 ± 0,14	55	0,76 ± 0,12	N.S.
Induration des téguments	J0	52	0,19 ± 0,07	54	0,15 ± 0,06	N.S.
Diamètre cheville	J0	51	225 ± 4	55	221 ± 4	N.S.
Diamètre mollet	J0	51	351 ± 5	55	345 ± 4	N.S.

Signes physiques membre inférieur gauche

Symptômes	Période	S. I. P. F. N =	S. I. P. F. moyenne des scores	D A F L O N N =	D A F L O N moyenne des scores	Différence entre les moyennes des groupes à une période donnée
Douleur provoquée	J0	53	0,98 ± 0,15	55	0,75 ± 0,13	N.S.
Rougeur ou cyanose	J0	53	0,42 ± 0,1	55	0,53 ± 0,11	N.S.
Chaleur locale	J0	53	0,48 ± 0,1	54	0,63 ± 0,11	N.S.
Oedème	J0	53	1 ± 0,15	55	0,91 ± 0,13	N.S.
Induration des téguments	J0	52	0,25 ± 0,08	54	0,17 ± 0,06	N.S.
Diamètre cheville	J0	51	224 ± 4	55	222 ± 4	N.S.
Diamètre mollet	J0	51	351 ± 5	55	345 ± 4	N.S.

N.S. : non significatif

Signes fonctionnels membre inférieur droit

Symptômes	Période	S. I. P. F.		DAFLON		Différence entre les moyennes des groupes à une période donnée
		N =	moyenne des scores	N =	moyenne des scores	
Gêne	J0	53	1,17 ± 0,14	55	1,26 ± 0,14	N.S.
Pesanteur	J0	53	1,93 ± 0,13	55	1,84 ± 0,14	N.S.
Prurit	J0	53	0,15 ± 0,05	55	0,2 ± 0,08	N.S.
Douleur spontanée	J0	53	1,08 ± 0,15	55	0,89 ± 0,14	N.S.
Fatigabilité	J0	53	1,66 ± 0,17	54	1,43 ± 0,16	N.S.
Crampes nocturnes	J0	53	0,6 ± 0,13	55	0,56 ± 0,12	N.S.
Paresthésies	J0	53	0,26 ± 0,08	55	0,35 ± 0,09	N.S.
Brûlure	J0	53	0,40 ± 0,12	55	0,4 ± 0,12	N.S.

Signes fonctionnels membre inférieur gauche

Symptômes	Période	S. I. P. F.		DAFLON		Différence entre les moyennes des groupes à une période donnée
		N =	moyenne des scores	N =	moyenne des scores	
Gêne	J0	53	1,26 ± 0,15	55	1,29 ± 0,13	N.S.
Pesanteur	J0	53	1,99 ± 0,13	55	1,84 ± 0,14	N.S.
Prurit	J0	53	0,13 ± 0,05	55	0,2 ± 0,08	N.S.
Douleur spontanée	J0	53	1,06 ± 0,16	55	0,23 ± 0,08	N.S.
Fatigabilité	J0	53	1,90 ± 0,17	54	1,43 ± 0,16	N.S.
Crampes nocturnes	J0	53	0,64 ± 0,13	55	0,51 ± 0,11	N.S.
Paresthésies	J0	53	0,32 ± 0,09	55	0,31 ± 0,09	N.S.
Brûlure	J0	53	0,49 ± 0,13	55	0,4 ± 0,12	N.S.

N.S. : non significatif

Dans le groupe DAFLON on note 14 cas de pathologies associées :

- 3 affections cardio-vasculaires (N°54 : TA limite, N°73 et 96 : HTA)
- 1 cas de gastrite (N°64)
- 2 atteintes d'ordre endocrinologique (N°18 : hypothyroïdie, N°75 : mastose)
- 2 cas de pneumologie (N°59 et 73 : asthme)
- 5 cas d'atteintes rhumatologiques (N°7 : arthrose lombaire, N°19, 59, 62, 54 : arthrose)
- 1 cas de syndrome de Raynaud (N°31)

7.6. Ecart au protocole

Nous pouvons considérer comme écarts au protocole, deux difficultés rencontrées au cours de cette étude :

1. En ce qui concerne la gravité de la maladie, il n'a certes pas été défini de seuil pour l'inclusion des patients, mais il apparaît, d'après les moyennes des scores obtenus dans la symptomatologie fonctionnelle et physique, que la plupart des tableaux cliniques révèlent beaucoup plus une gêne modérée plutôt qu'une maladie veineuse bien établie.

2. La pléthysmographie n'a pas pu être exploitée pour des raisons expliquées au chapitre 8.1.4.

7.7. Sorties d'étude

Dans le groupe S.I.P.F. on note 6 sorties d'étude pour diverses raisons :

- patient 32 a pour une intolérance gustative au produit
- patient n°37 pour des brûlures d'estomac accompagnées d'épistaxis
- patient n°44 pour une intolérance gustative
- patient n°53 en raison de l'inefficacité du produit

- patient 86 pour intolérance gustative

- patient 98 pour une affection intercurrente sans aucun lien avec la pathologie étudiée lors de cette étude (dépression).

Dans le groupe traité par DAFLON on note 3 sorties d'étude pour les raisons suivantes :

- Le patient n°42 a retiré son consentement
  Les patients 65 et 107 ont été perdus de vue.

Lorsque l'on compare par le Test du Chi-deux le pourcentage de sortie d'étude, on n'observe pas de différence significative entre les deux groupes (p>0,05).

8. ANALYSE DES RESULTATS

8.1. Concernant l'efficacité

8.1.1 Signes fonctionnels : *(cf tableau récapitulatif des scores fonctionnels par item inclus dans l'annexe)*

L'efficacité de l'association de S.I.P.F. de Mélilot-Marron d'Inde et de Cassis se traduit, entre le début et la fin du traitement, par une amélioration significative des signes fonctionnels tels que la fatigabilité, les crampes nocturnes, les sensations de brûlures et le prurit. Les sensations de gêne et de pesanteur des membres inférieurs s'améliorent aussi de façon significative ainsi que la douleur spontanée.

Comparée au groupe traité par le produit de référence, à J30 et J60, l'association des S.I.P.F. de Mélilot-Marron d'Inde et de Cassis a une efficacité au moins égale pour l'ensemble des symptômes fonctionnels. On note cependant une supériorité des S.I.P.F. sur le DAFLON lorsque l'on compare leurs effets sur le prurit après 30 jours de traitement .

Lorsque l'on s'intéresse au score fonctionnel global (c'est à dire à la somme totale des scores de chacun des items), on constate :

- à J0 une même valeur moyenne totale d'environ 7 pour les deux groupes. Ces valeurs diminuent d'environ 45 % à J30 pour atteindre pratiquement 1/3 des valeurs d'origine à J60.

- l'effet thérapeutique de l'association de S.I.P.F. de Mélilot-Marron d'Inde et de Cassis apparaît globalement comparable à celui du DAFLON sur les signes fonctionnels de la maladie veineuse.

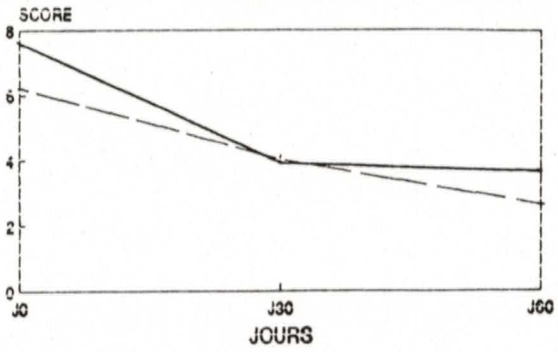
Score fonctionnel global
membre inférieur droit

		RESULTATS		
		S.I.P.F.	DAFLON®	
Période	n=	score	n=	score
J_0	53	7,25	55	6,93
J_{30}	52	3,78	54	3,85
J_{60}	48	2,36	52	2,54

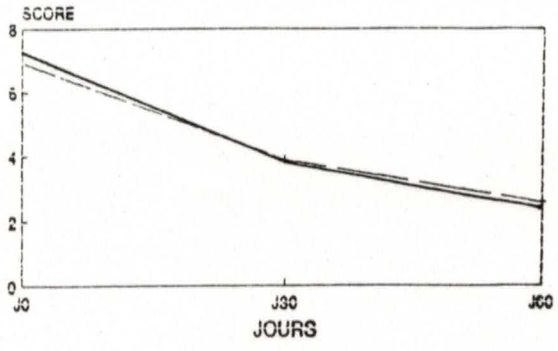
Score fonctionnel global
membre inférieur gauche

		RESULTATS		
		S.I.P.F.	DAFLON®	
Période	n=	score	n=	score
J_0	53	7,59	55	6,21
J_{30}	52	3,9	54	4,02
J_{60}	48	3,65	52	2,63

Score fonctionnel membre inférieur gauche



Score fonctionnel membre inférieur droit



8.1.2 Signes physiques :

L'efficacité des traitements est aussi jugée sur l'amélioration des signes physiques entre le début et la fin des traitements.

Il faut noter que les deux groupes de patients sont tout à fait comparables pour ces critères avant l'administration des traitements. *(cf tableau récapitulatif des scores fonctionnels par item inclus dans l'annexe)*

Dans le groupe de patients traités par l'association de S.I.P.F. de Mélilot-Marron d'Inde et de Cassis, on observe une réduction nette et significative des signes locaux comme la douleur provoquée, la rougeur, la chaleur et l'oedème local au 60° jour.

Ces symptômes s'améliorent aussi de façon significative dans le groupe traité par DAFLON, à l'exception de la rougeur locale qui ne s'atténue pas ou peu, après 2 mois de traitement. En ce qui concerne ce symptôme et la chaleur locale retrouvée à l'examen, l'association de S.I.P.F. de Marron d'Inde et de Cassis est significativement supérieure au DAFLON à J60.

Cependant les résultats ne sont pas aussi probants sur les autres signes physiques comme l'induration des téguments et le diamètre des chevilles et des mollets. Pour ces critères, il n'existe pas de différence entre les deux traitements aussi bien après 30 jours de traitement qu'après 60 jours.

8.1.3 Appréciation globale :

A chacune des visites de contrôle, le malade a été interrogé sur l'efficacité du traitement (0 = nulle à 4 = excellente). Les résultats observés sont les suivants :

L'efficacité des deux traitements a été jugée "appréciable" après 30 jours d'administration. Une amélioration significative de ce critère apparaît à J60 pour le groupe de patients traités par l'association de S.I.P.F de Mélilot-Marron d'inde et de Cassis mais pas pour le groupe traité par DAFLON.

Appréciation globale de l'efficacité du traitement par le malade

		RESULTATS			
		S.I.P.F.		DAFLON®	Différence entre les moyennes des groupes pour une période donnée
Période	n=	moyenne des scores	n=	moyenne des scores	
J_{30}	52	2,2 ± 0,12	54	2,24 ± 0,12	N.S.
J_{60}	48	2,67 ± 0,14 (*)	52	2,25 ± 0,13	N.S.

(*) La différence entre les moyennes des scores obtenus entre J30 et J60 est significative pour le groupe S.I.P.F. ($p<0,05$)

N.S. : Non significatif

Scores : 0 = nulle
1 = insuffisante
2 = appréciable
3 = bonne
4 = excellente

A chaque visite de contrôle, le médecin doit aussi donner son appréciation sur l'efficacité globale du traitement sur les signes fonctionnels et physiques.

Sur les signes fonctionnels l'action des traitements est jugée "appréciable" avec cependant une petite supériorité des S.I.P.F sur le DAFLON (respectivement 2,37 / 2,17 pour J30 et 2,60 / 2,44 pour J60) ; cette petite différence n'est cependant pas significative.

L'action de l'association des S.I.P.F. de Mélilot-Marron d'Inde et de Cassis est, d'après les moyennes des cotations obtenues, légèrement supérieure à celle du DAFLON sur les signes physiques de la maladie (respectivement 2,38 / 2,15 à J30 et 2,77 / 2,49 à J60). La comparaison statistique des moyennes n'a cependant pas permis de mettre en évidence une différence significative entre les deux groupes.

A ce niveau, on peut dire que l'efficacité des deux traitements est jugée "appréciable" (score = 2) et comparable.

Appréciation globale de l'efficacité sur les signes physiques par le médecin

		RESULTATS			
		S.I.P.F.	DAFLON*		Différence entre les moyennes des groupes pour une période donnée
Période	n=	moyenne des scores	n=	moyenne des scores	
J_{30}	50	2,38 ± 0,15	53	2,15 ± 0,12	N.S.
J_{60}	44	2,77 ± 0,14	51	2,49 ± 0,14*	N.S.

(*) La différence entre les moyennes des scores obtenus entre J30 et J60 est significative ($p<0,05$)
N.S. : Non significatif

Scores :
0 = nulle
1 = insuffisante
2 = appréciable
3 = bonne
4 = excellente

Appréciation globale de l'efficacité sur les signes fonctionnels par le médecin

		RESULTATS			
		S.I.P.F.	DAFLON®		Différence entre les moyennes des groupes pour une période donnée
Période	n=	moyenne des scores	n=	moyenne des scores	
J_{30}	52	2,37 ± 0,13	54	2,17 ± 0,12	N.S.
J_{60}	47	2,60 ± 0,15	52	2,44 ± 0,13	N.S.

N.S. : Non significatif

Scores : 0 = nulle
1 = insuffisante
2 = appréciable
3 = bonne
4 = excellente

8.1.4 Pléthysmographie :

Il n'a pas été possible de prendre en compte les résultats obtenus lors des examens de pléthysmographie pour les raisons suivantes : seuls 50 patients ont eu cet examen et les résultats obtenus par divers appareillages ne nous ont pas permis de prendre en compte la totalité des critères en raison d'une dispersion importante des valeurs.

Seule la capacitance veineuse H max a été analysée et les comparaisons réalisées à chaque période ne permettent pas de différencier les deux populations.

8.2. Concernant la tolérance :

La tolérance des traitements est appréciée aussi bien par les patients que par le médecin à chaque visite de contrôle. Il est demandé aux patients de coter " l'acceptabilité " du traitement de 0 = nulle à 4 = excellente.

Les traitements sont jugés d'une bonne acceptabilité (moyenne d'environ 3) par les deux groupes de patients entre J30 et J60. Ce critère n'évolue pas au cours du temps. On ne constate pas de différence significative entre les groupes.

Les médecins ont coté plus positivement ce critère puisque les moyennes des scores sont d'environ 3,3 pour les deux groupes et pour chaque visite. Il n'existe pas de différence significative entre les traitements.

Au total, on peut considérer que la tolérance des deux traitements est bonne et comparable au cours du temps.

Appréciation globale de l'acceptabilité du traitement par le malade

		RESULTATS			
		S.I.P.F.	DAFLON®		Différence entre les moyennes des groupes pour une période donnée
Période	n=	moyenne des scores	n=	moyenne des scores	
J_{30}	52	3,12 ± 0,14	54	3,04 ± 0,1	N.S.
J_{60}	48	3,17 ± 0,12	52	3,19 ± 0,1	N.S.

N.S. : Non significatif

Scores : 0 = nulle
1 = insuffisante
2 = appréciable
3 = bonne
4 = excellente

Appréciation de la tolérance globale du traitement par le médecin

		RESULTATS			
		S.I.P.F.	DAFLON®		Différence entre les moyennes des groupes pour une période donnée
Période	n=	moyenne des scores	n=	moyenne des scores	
J_{30}	50	3,37 ± 0,12	54	3,28 ± 0,11	N.S.
J_{60}	48	3,48 ± 0,09	52	3,33 ± 0,12	N.S.

N.S. : Non significatif

Scores : 0 = nulle
1 = insuffisante
2 = appréciable
3 = bonne
4 = excellente

8.2.1. Les effets secondaires cliniques:

Dans le groupe de patients traités par l'association de S.I.P.F. de Mélilot-Marron d'Inde et de Cassis on recense 4 types d' effets indésirables chez 4 patients (nausées, gastralgies, rash cutané, épistaxis) ; les effets indésirables de la patiente N°22 n'ont pas été pris en compte car ils existaient avant le début du traitement.

Les cas cités sont les suivants :

- La patiente n°13 se plaint de nausées d'intensité modérée et qui ont duré 3 jours ; les nausées ont débuté environ 16 jours après le début du traitement et ont totalement disparu après l'institution de traitements correcteurs. Un rash cutané est aussi signalé après le début du traitement et dont l'intensité est jugée faible et disparaissant 2 jours après qu'un traitement correcteur ait été prescrit. Pour ces manifestations d'intolérance, l'imputabilité du traitement est jugé probable.

- La patiente N°15 a présenté dès JO des gastralgies associées à des nausées, d'intensité modérée qui ont régressé 3 jours après la prescription d'un traitement correcteur et dont l'imputabilité au traitement est jugée possible.

- La patiente N° 37 fait état de brûlures gastriques intenses, durant 10 minutes environ après la prise du traitement ainsi que d'un épisode d'épistaxis de faible intensité régressant dans la journée et qui ont motivé sa sortie de l'étude.

- La patiente N°86 a été exclue de l'étude après 4 jours de traitement pour cause d'intolérance digestive apparaissant dès l'administration du traitement et dont l'intensité a été jugée sévère.

4 patients du groupe DAFLON ont présenté trois types d'effets indésirables (nausées, vertiges et gastralgies) ; les effets secondaires signalés pour les patients N°18 et 72 n'ont pas été pris en compte car ils étaient soient présents avant le début de l'étude, soient parce que les signes présentés relèvent de la maladie veineuse. Les 4 patients sont les suivants :

- La patiente N°23 âgée de 32 ans a présenté 4 jours après le début du traitement des nausées associées à une gastralgie, d'intensité modérée qui ont persisté pendant toute la durée de l'étude, mais qui n'ont pas justifié son arrêt.

- La patiente N°30 a présenté tout au long de l'étude des nausées, d'intensité modérée, pour lesquelles aucun traitement adjuvant n'a été jugé nécessaire.

- Pour la patiente n° 100, il s'agit aussi de douleurs gastriques mais beaucoup plus tardives puisque survenant vers le 60° jour d'administration. La douleur est modérée mais persistante et a entraîné la prescription d'un traitement correcteur.

- En ce qui concerne la patiente n°72, il s'agit encore d'une plainte à type de nausées, débutant 17 jours avant la fin du traitement, mais dont la faible intensité n'a pas justifié de traitement correcteur. Ces symptômes ont spontanément régressé au bout de 5 jours.

9. DISCUSSION ET CONCLUSION

Cet essai randomisé comparant l'activité thérapeutique de S.I.P.F. de Mélilot, Marron d'Inde et de Cassis à celle d DAFLON® permet de conclure à une efficacité et une tolérance égales des deux produits.

Cette efficacité se traduit par une diminution de la symptomatologie fonctionnelle et organique dès J30 :

ainsi les sensations de pesanteur, de fatigabilité ont diminué très nettement ($p<0,001$), la douleur spontanée et les crampes nocturnes ont nettement régressé ($p<0,01$), tandis que le prurit, les paresthésies et la sensation de brûlure, modérément présents à J0, ont aussi régressé mais de façon moins spectaculaire ($p<0,05$).

En ce qui concerne les signes physiques, nous pouvons noter une régression nette de la douleur locale ainsi que l'oedème dès J30. La défervescence de ces deux symptômes se confirme à J60, ainsi que celle de deux autres symptômes : la douleur provoquée et la rougeur du tégument.

En revanche, nous ne notons pas de variation significative au niveau du diamètre des chevilles et des mollets.

La tolérance des S.I.P.F. de Mélilot, Marron d'Inde et de Cassis est jugée bonne par les patients et les médecins au cours de l'étude. Les effets secondaires signalés sont de nature mineure (nausées, gastralgies) et spontanément régressifs pour la plupart. Comparée au groupe DAFLON®, la tolérance des S.I.P.F. de Mélilot, Marron d'Inde et de Cassis est jugée identique.

Il n'a pas été possible, au cours de cette étude, de prendre en compte les données de la pléthysmographie pour les raisons données au chapitre 8-1-4. En effet, la diversité des appareillages ayant conduit à des valeurs très disparates, et l'absence de données dans un grand nombre de centres ($\simeq$50 %), n'auraient pas permis une analyse statistique satisfaisante.

Cependant, malgré cette donnée manquante, nous voudrions rappeler que les malades inclus dans cette étude présentaient, avant tout, une insuffisance veineuse fonctionnelle pouvant se manifester par les signes organiques et que sur cette population, l'efficacité et la tolérance des S.I.P.F. de Mélilot, Marron d'Inde et de Cassis s'avère d'un intérêt certain.

Fait à _____

Le _____

Pr. P.A. AGACHE

A N N E X E S

Signes fonctionnels membre inférieur droit

Symptômes	Période	S. I. P. F. N =	S. I. P. F. moyenne des scores	DAFLON N =	DAFLON moyenne des scores	Différence entre les moyennes des groupes à une période donnée
Gêne	J0	53	1,17 ± 0,14	55	1,26 ± 0,14	N.S.
	J30	52	0,77 ± 0,10	54	0,78 ± 0,10 (*)	N.S.
	J60	48	0,52 ± 0,08 (**)	52	0,62 ± 0,09 (***)	N.S.
Pesanteur	J-	53	1,93 ± 0,13	55	1,84 ± 0,14	N.S.
	J30	52	1,17 ± 0,09 (***)	54	1,2 ± 0,11 (***)	N.S.
	J60	48	0,69 ± 0,1 (***)	52	0,81 ± 0,11 (***)	N.S.
Prurit	J0	53	0,15 ± 0,05	55	0,2 ± 0,08	N.S.
	J30	52	0,02 ± 0,02 (*)	54	0,06 ± 0,03	N.S.
	J60	48	0,02 ± 0,02 (*)	52	0,02 ± 0,02 (*)	N.S.
Douleur spontanée	J0	53	1,08 ± 0,15	55	0,89 ± 0,14	N.S.
	J30	52	0,48 ± 0,11 (**)	54	0,39 ± 0,09 (**)	N.S.
	J60	48	0,21 ± 0,07 (***)	52	0,27 ± 0,07 (***)	N.S.
Fatigabilité	J0	53	1,66 ± 0,17	54	1,43 ± 0,16	N.S.
	J30	52	0,85 ± 0,11 (***)	54	0,83 ± 0,13 (**)	N.S.
	J60	48	0,5 ± 0,1 (***)	52	0,48 ± 0,1 (***)	N.S.
Crampes nocturnes	J0	53	0,6 ± 0,13	55	0,56 ± 0,12	N.S.
	J30	52	0,17 ± 0,08 (**)	54	0,17 ± 0,07 (**)	N.S.
	J60	48	0,1 ± 0,05 (***)	52	0,10 ± 0,06 (***)	N.S.
Paresthésies	J0	53	0,26 ± 0,08	55	0,35 ± 0,09	N.S.
	J30	52	0,15 ± 0,07	54	0,20 ± 0,07	N.S.
	J60	48	0,13 ± 0,1 (*)	52	0,12 ± 0,05 (*)	N.S.
Brûlure	J0	53	0,40 ± 0,12	55	0,4 ± 0,12	N.S.
	J30	52	0,17 ± 0,09 (*)	54	0,22 ± 0,08	N.S.
	J60	48	0,19 ± 0,11	52	0,12 ± 0,05	N.S.

(*) : la différence entre les moyennes des scores relevés entre J0 et J30 ou entre J0 et J60 est significative ($p<0,05$)
(**) : la différence entre les moyennes des scores relevés entre J0 et J30 ou entre J0 et J60 est significative ($p<0,01$)
(***) : la différence entre les moyennes des scores relevés entre J0 et J30 ou entre J0 et J60 est significative ($p<0,001$)

Signes fonctionnels membre inférieur gauche

Symptômes	Période	S. I. P. F. N =	S. I. P. F. moyenne des scores	DAFLON N =	DAFLON moyenne des scores	Différence entre les moyennes des groupes à une période donnée
Gêne	J0	53	1,26 ± 0,15	55	1,29 ± 0,13	N.S.
	J30	52	0,77 ± 0,1 (*)	54	0,82 ± 0,1 (*)	N.S.
	J60	48	0,54 ± 0,08 (***)	52	0,64 ± 0,09 (***)	N.S.
Pesanteur	J0	53	1,99 ± 0,13	55	1,84 ± 0,14	N.S.
	J30	52	1,29 ± 0,1 (***)	54	1,22 ± 0,11 (***)	N.S.
	J60	48	0,77 ± 0,13 (***)	52	0,79 ± 0,11 (**)	N.S.
Prurit	J0	53	0,13 ± 0,05	55	0,2 ± 0,08	N.S.
	J30	52	0 (**)	54	0,11 ± 0,04	S.I.P.F. < DAFLON (*)
	J60	48	0,02 ± 0,02 (*)	52	0,06 ± 0,03	N.S.
Douleur spontanée	J0	53	1,06 ± 0,16	55	0,23 ± 0,08	N.S.
	J30	52	0,46 ± 0,13 (**)	54	0,37 ± 0,09 (**)	N.S.
	J60	48	0,21 ± 0,11 (***)	52	0,23 ± 0,08 (***)	N.S.
Fatigabilité	J0	53	1,90 ± 0,17	54	1,43 ± 0,16	N.S.
	J30	52	0,87 ± 0,12 (***)	54	0,83 ± 0,13 (**)	N.S.
	J60	48	0,48 ± 0,1 (***)	52	0,52 ± 0,1 (***)	N.S.
Crampes nocturnes	J0	53	0,64 ± 0,13	55	0,51 ± 0,11	N.S.
	J30	52	0,17 ± 0,07 (**)	54	0,19 ± 0,07 (*)	N.S.
	J60	48	0,06 ± 0,05 (***)	52	0,12 ± 0,05 (**)	N.S.
Paresthésies	J0	53	0,32 ± 0,09	55	0,31 ± 0,09	N.S.
	J30	52	0,17 ± 0,07	54	0,22 ± 0,06	N.S.
	J60	48	0,13 ± 0,11 (**)	52	0,17 ± 0,06	N.S.
Brûlure	J0	53	0,49 ± 0,13	55	0,4 ± 0,12	N.S.
	J30	52	0,17 ± 0,09 (**)	54	0,26 ± 0,09	N.S.
	J60	48	0,13 ± 0,11 (***)	52	0,10 ± 0,05 (*)	N.S.

(*) : la différence entre les moyennes des scores relevés entre J0 et J30 ou entre J0 et J60 est significative ($p<0,05$)
(**) : la différence entre les moyennes des scores relevés entre J0 et J30 ou entre J0 et J60 est significative ($p<0,01$)
(***) : la différence entre les moyennes des scores relevés entre J0 et J30 ou entre J0 et J60 est significative ($p<0,001$)

Signes physiques membre inférieur droit

Symptômes	Période	S. I. P. F. N =	S. I. P. F. moyenne des scores	DAFLON N =	DAFLON moyenne des scores	Différence entre les moyennes des groupes à une période donnée
Douleur provoquée	J0	53	1 ± 0,15	55	0,64 ± 0,11	N.S.
	J30	52	0,64 ± 0,11	54	0,35 ± 0,08	<0,05
	J60	47	0,23 ± 0,07 (***)	52	0,21 ± 0,06 (**)	N.S.
Rougeur ou cyanose	J0	53	0,42 ± 0,1	55	0,44 ± 0,1	N.S.
	J30	52	0,21 ± 0,6	54	0,32 ± 0,09	N.S.
	J60	47	0,11 ± 0,05 (*)	51	0,29 ± 0,09	N.S.
Chaleur locale	J0	53	0,43 ± 0,09	54	0,63 ± 0,11	N.S.
	J30	52	0,19 ± 0,06	54	0,37 ± 0,09	N.S.
	J60	47	0,06 ± 0,04 (**)	52	0,25 ± 0,07 (*)	<0,05
Oedème	J0	53	0,94 ± 0,14	55	0,76 ± 0,12	N.S.
	J30	52	0,54 ± 0,11 (*)	54	0,37 ± 0,08 (*)	N.S.
	J60	47	0,30 ± 0,1 (***)	52	0,31 ± 0,09 (**)	N.S.
Induration des téguments	J0	52	0,19 ± 0,07	54	0,15 ± 0,06	N.S.
	J30	52	0,12 ± 0,05	54	0,06 ± 0,03	N.S.
	J60	46	0,09 ± 0,04	51	0,04 ± 0,03	N.S.
Diamètre cheville	J0	51	225 ± 4	55	221 ± 4	N.S.
	J30	50	222 ± 4	54	220 ± 4	N.S.
	J60	48	219 ± 4	53	219 ± 4	N.S.
Diamètre mollet	J0	51	351 ± 5	55	345 ± 4	N.S.
	J30	50	347 ± 5	54	342 ± 5	N.S.
	J60	48	348 ± 5	53	341 ± 5	N.S.

(*) : la différence entre les moyennes des scores relevés entre J0 et J30 ou entre J0 et J60 est significative ($p<0,05$)
(**) : la différence entre les moyennes des scores relevés entre J0 et J30 ou entre J0 et J60 est significative ($p<0,01$)
(***) : la différence entre les moyennes des scores relevés entre J0 et J30 ou entre J0 et J60 est significative ($p<0,001$)

Signes physiques membre inférieur gauche

Symptômes	Période	S. I. P. F. N =	S. I. P. F. moyenne des scores	DAFLON N =	DAFLON moyenne des scores	Différence entre les moyennes des groupes à une période donnée
Douleur provoquée	J0	53	0,98 ± 0,15	55	0,75 ± 0,13	N.S.
	J30	52	0,65 ± 0,11	54	0,46 ± 0,09	N.S.
	J60	47	0,21 ± 0,07 (***)	52	0,19 ± 0,06 (***)	N.S.
Rougeur ou cyanose	J0	53	0,42 ± 0,1	55	0,53 ± 0,11	N.S.
	J30	52	0,15 ± 0,05	54	0,37 ± 0,09	N.S.
	J60	47	0,09 ± 0,04 (**)	51	0,31 ± 0,09	<0,05
Chaleur locale	J0	53	0,48 ± 0,1	54	0,63 ± 0,11	N.S.
	J30	52	0,17 ± 0,05 (*)	54	0,39 ± 0,09	N.S.
	J60	47	0,06 ± 0,04 (***)	52	0,25 ± 0,07 (*)	<0,05
Oedème	J0	53	1 ± 0,15	55	0,91 ± 0,13	N.S.
	J30	52	0,5 ± 0,11 (**)	54	6,44 ± 0,1 (*)	N.S.
	J60	47	0,30 ± 0,1 (***)	52	0,33 ± 0,09 (***)	N.S.
Induration des téguments	J0	52	0,25 ± 0,08	54	0,17 ± 0,06	N.S.
	J30	52	0,12 ± 0,05	54	0,07 ± 0,04	N.S.
	J60	46	0,09 ± 0,05	51	0,06 ± 0,03	N.S.
Diamètre cheville	J0	51	224 ± 4	55	222 ± 4	N.S.
	J30	50	221 ± 4	54	220 ± 4	N.S.
	J60	48	219 ± 4	53	219 ± 4	N.S.
Diamètre mollet	J0	51	351 ± 5	55	345 ± 4	N.S.
	J30	50	347 ± 5	54	342 ± 5	N.S.
	J60	48	349 ± 5	53	342 ± 5	N.S.

(*) : la différence entre les moyennes des scores relevés entre J0 et J30 ou entre J0 et J60 est significative ($p<0,05$)
(**) : la différence entre les moyennes des scores relevés entre J0 et J30 ou entre J0 et J60 est significative ($p<0,01$)
(***) : la différence entre les moyennes des scores relevés entre J0 et J30 ou entre J0 et J60 est significative ($p<0,001$)